

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-44-52>

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Информация об авторах:

Кудрявцева Лариса Игоревна – ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (920) 953-69-82; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Резюме

За последние 20 лет бремя фибрилляции предсердий (ФП) увеличилось. ФП ассоциируется с повышением риска смерти, ишемического инсульта и инвалидности, частоты госпитализации и снижением качества жизни больных. В основе терапии данной патологии лежит коррекция факторов риска основного заболевания и антикоагулянтная терапия. В обзоре рассмотрены стратегии минимизации риска осложнений на фоне терапии оральными антикоагулянтами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, факторы риска, оральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Кудрявцева Л.И., Филиппов Е.В. Стратегия ведения пациента с фибрилляцией предсердий с целью снижения риска тромбозомболических осложнений. *Атеротромбоз*. 2019;1:44-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-44-52>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A STRATEGY FOR MANAGING A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION TO REDUCE THE RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Larisa I. Kudryavtseva, Evgeny V. Filippov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390013, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya St., 9

Author information:

Kudryavtseva Larisa Igorevna – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Filippov Evgeny Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (920) 953-69-82; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Abstract

Over the past 20 years, the burden of atrial fibrillation (AF) has increased. AF is associated with increased risk of death, ischemic stroke and disability, hospitalization rates, and reduced quality of life. Treatment for this pathology is based on the correction of risk factors, underlying disease and anticoagulant therapy. The review considers strategies to minimize the risk of complications during oral anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, risk factors, oral anticoagulants, apixaban

For citing: Kudryavtseva L.I., Filippov E.V. A strategy for managing a patient with atrial fibrillation to reduce the risk of thromboembolic complications. *Atherothrombosis*. 2019;1:44-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-44-52>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

Проgressирующее старение населения планеты, характерное для последних десятилетий, привело к росту популяции людей старше 80 лет [1, 2]. Такая же тенденция наблюдается в Российской Федерации. С возрастом увеличивается количество заболеваний, требующих вмешательства, оказания медицинской помощи, как неотложной, так и плановой. Среди заболеваний сердечно-сосудистая патология занимает лидирующее место. Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации – один из самых высоких в мире. Данный показатель увеличивается с возрастом и достигает в старших возрастных группах 56% [3].

Одним из заболеваний, ассоциированных с неблагоприятными исходами у населения РФ, является фибрилляция предсердий (ФП) [1, 3]. Заболеваемость и смертность от ФП в стране за последнее десятилетие выросла и достигла частоты в возрасте старше 65 лет 4,8–6,2% [4]. За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66%. ФП занимает первое место среди нарушений ритма, ведущих к возникновению опасных желудочковых аритмий, развитию сердечной недостаточности, внезапной смерти. Также ФП является причиной тромбоэмболических и ишемических инсультов (ИИ) [5, 6].

ФП ассоциируется с повышением риска смерти, ИИ, инвалидности, частоты госпитализации и снижением качества жизни больных. В связи с широкой распространенностью ФП представляет собой значительную экономическую проблему для системы здравоохранения и общества в целом. Затраты на лечение

больных с этой патологией в странах Евросоюза составляют 13,5 млрд евро в год [7, 8].

Следует отметить, что особое внимание кардиологов и неврологов приковано в настоящий момент к бессимптомной ФП и ее вкладу в развитие криптогенного инсульта. Частота ИИ увеличивается с возрастом, составляя менее 5% у лиц моложе 45 лет и достигая 53% у лиц старше 70 лет. Частота ФП с возрастом также возрастает [12]. Известно, что более 25% ИИ имеют неопределенную этиологию [9]. В настоящее время имеются две основные причины криптогенного инсульта: первая – парадоксальная эмболия из области открытого овального окна, вторая (наиболее частая) – ФП [10, 11].

В основе оценки риска инсульта у пациентов с ФП лежит шкала CHA₂DS₂-VASc. Наличие хотя бы 1 балла по этой шкале повышает риск эмболического события, что является показанием к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК) [6].

Многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что постоянный прием ОАК уменьшает частоту инсульта приблизительно на 2/3, смертность – на 25% [6]. Антикоагулянтная терапия одинаково эффективна как при пароксизмальной, так и при перманентной ФП. РКИ, включавшее 6706 пациентов с ФП, продемонстрировало, что прием ОАК или комбинации аспирин + клопидогрел у пациентов с пароксизмальной (1-я группа) и перманентной (2-я группа) формами аритмии снижал инцидентность ИИ до 2,0% и 2,2% в год соответственно ($p > 0,05$) [13]. Еще одно исследование, в котором пациенты принимали аспирин, показало, что в группе

пациентов с хронической ФП и в группе с другими формами ФП частота ИИ в течение 2 лет была одинаковой и составила 3,2% и 3,3% соответственно [14].

Около 20% госпитализированных пациентов с ИИ в анамнезе имеют ФП [15]. Усилия кардиологов и неврологов должны быть направлены на выявление бессимптомной аритмии. Только небольшая ее часть детектируется во время госпитализации, у остальных пациентов бессимптомная ФП, как правило, диагностируется с помощью устройств длительной регистрации ЭКГ после выписки из стационара, амбулаторно [16]. Частота выявления бессимптомной ФП с помощью различных приборов представлена в таблице 1.

Имплантированные устройства значительно улучшают диагностику бессимптомной ФП. J.S. Healey et al. в своем исследовании проводили мониторинг ЭКГ с имплантированных устройств в течение 3 мес. На момент включения в него пациенты не имели инсульта и ФП, однако у 7% ИИ был в анамнезе [17]. Средний возраст составил 77 лет. ФП диагностировали в случае наличия частоты сокращения предсердий более

190 в минуту продолжительностью более 6 мин. В течение первых 3 мес. наблюдения частота бессимптомной ФП составляла 10,1%. В течение 2,5 года этот показатель достигал 24,5% [17]. Кроме того, в течение 2,5 года частота ИИ или системных эмболий составляла 1,54% в год в группе бессимптомной ФП и 0,62% в год у пациентов, не имеющих бессимптомной ФП.

Самое большое исследование у лиц с имплантированными кардиостимуляторами включало 10 016 пациентов [18]. Медиана возраста составила 70 лет. 5% пациентов имели персистирующую ФП, 19% – пароксизмальную форму. 6% пациентов имели ИИ в анамнезе. ФП диагностировалась, если частота предсердных сокращений превышала 175 в минуту в течение минимум 5 мин. В течение 3 мес. мониторинга 24% имели ФП в течение 1 дня, 18% – в течение 1 ч, 6% имели эпизод ФП более 1 дня. Инцидентность ИИ в данном исследовании составила 0,23% в год. При этом 46% пациентов имели ФП продолжительностью 5 мин и более перед его развитием [18].

Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления бессимптомной

ТАБЛИЦА 1. Частота регистрации новой фибрилляции предсердий у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (адаптировано из [16])
TABLE 1. Frequency of registration of new atrial fibrillation in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (adapted from [16])

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ	НОВАЯ ФП (%)
12-канальная ЭКГ	2896	7,7
Мониторинг ЭКГ во время госпитализации	4618	5,1
После выписки из стационара:		
ХМЭКГ		10,7
Дополнительные тесты:	1723	16,9
Мобильная телеметрия	417	15,3
Наружные петлевые регистраторы	829	16,2
Имплантируемые петлевые регистраторы	477	16,9
Общая доля пациентов с диагностированной бессимптомной ФП	23,7	

ФП и решения вопроса о профилактике ИИ и системных эмболий. Однако в настоящее время показания к назначению ОАК в данной ситуации неясны, потому что нет четких данных о том, какой длительности должна быть ФП, чтобы мог сформироваться тромб в левом предсердии и затем развиться кардиоэмболический инсульт. Имеются непрямые доказательства, что для формирования тромба необходимо около 48 ч.

В действующих рекомендациях по ведению пациентов с ФП указано на необходимость проведения антикоагулянтной терапии пациентам с продолжительностью аритмии более 48 ч до и после кардиоверсии и в то же время не отмечена ее необходимость у лиц с ФП менее 48 ч [6]. Airaksinen et al. опубликовали результаты 3143 кардиоверсий пациентов с ФП продолжительностью менее 48 ч. В этом исследовании пациенты не получали антикоагулянтную терапию, и частота инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии составила 0,7% (38 случаев) [19]. Это также является косвенным доказательством необходимости 48 ч и более для формирования тромба в левом предсердии.

Еще в одном исследовании анализировались результаты кардиоверсий у 16 274 пациентов. Инцидентность ИИ, ТИА или системной эмболии составила 4,0% в группе лиц, принимающих ОАК, и 10,3% – в группе не принимающих ОАК [20].

Возможно, наличие ФП продолжительностью «часы – минуты» непосредственно перед ИИ также позволяет сформироваться тромбу в левом предсердии. Однако это утверждение является гипотетическим и должно быть подтверждено в исследованиях.

В целом в когорте пациентов с ФП установлены факторы, которые используются для стратификации риска ИИ и системной эмболии (шкала CHA₂DS₂-VASc). Однако специально спланированных исследований по изучению многих

других потенциальных факторов риска возникновения ИИ и других системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП проведено не было. При наличии соответствующих факторов риск инсульта у больных с пароксизмальной ФП аналогичен риску инсульта при персистирующей и постоянной формах ФП. При наличии 1 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc следует рассмотреть назначение ОАК [6].

Среди ОАК в настоящее время преимущество имеют прямые пероральные антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан, дабигатран этексилат, эдоксабан. По сравнению с варфарином они не требуют регулярного мониторингования показателей свертываемости крови и имеют более узкое терапевтическое окно. Кроме того, эти препараты более эффективны в снижении риска больших кровотечений при постоянном приеме, что было продемонстрировано во всех крупных РКИ (рис. 1) [21].

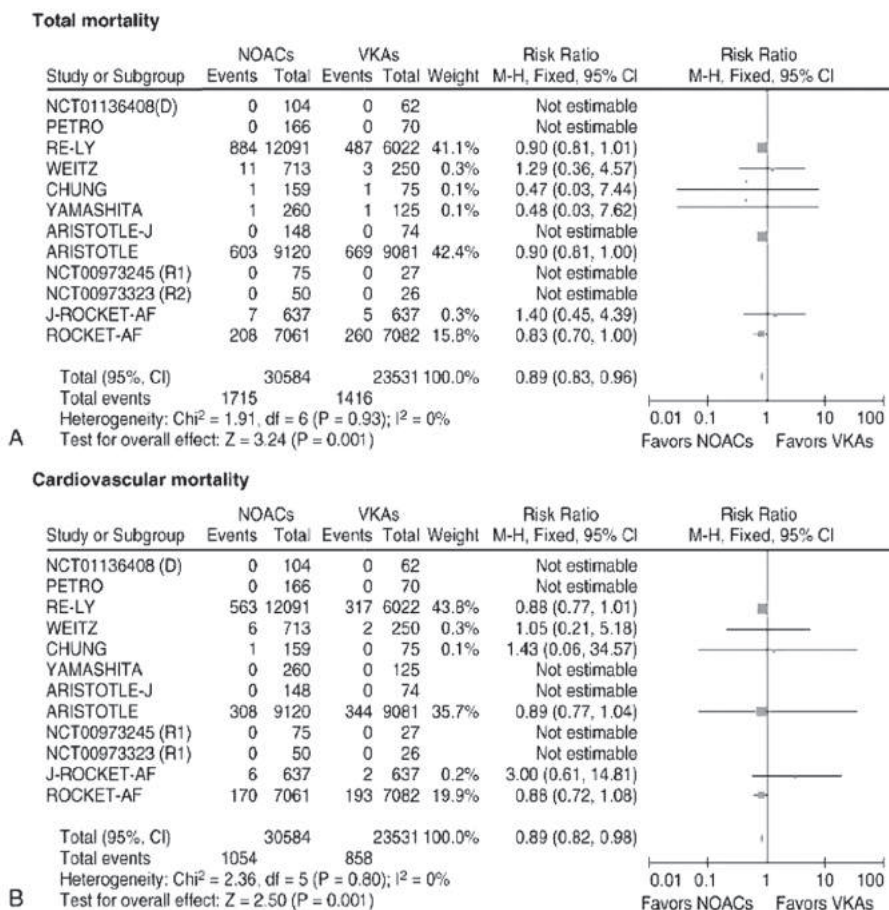
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта пациентам с ФП, независимо от риска инсульта. Назначение прямых пероральных антикоагулянтов не рекомендуют пациентам с механическими протезами клапанов сердца и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом [6].

При наличии противопоказаний к применению ОАК и высоком риске инсульта пациентам показана окклюзия ушка левого предсердия (УЛП). Исследования демонстрируют не меньшую эффективность таких устройств, чем применение ОАК. Однако следует отметить, что у ряда пациентов окклюзия УЛП не исключает использование ОАК в дальнейшем [22].

ОАК необходимо применять пациентам уже через 3–12 дней после перенесенного инсульта, поскольку риск повторного эпизода значительно повышается. Время начала лечения зависит от тяжести ИИ [6].

Снижение риска эмболических осложнений достигается не только использованием ОАК,

РИСУНОК 1. Влияние ОАК на смертность от всех причин и кардиоваскулярную смертность (адаптировано из [21])
FIGURE 1. Effects of OAC on all causes of death and cardiovascular mortality (adapted from [21])



но и мероприятиями по снижению сердечно-сосудистого риска в целом (табл. 2). Такая стратегия также позволяет уменьшить прогрессирование фиброза миокарда и, таким образом, улучшить течение ФП [23].

При назначении ОАК обязательно выполнение рекомендаций по профилактике кровотечений [6]:

- у пациентов для снижения риска кровотечения, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно контролировать АД;
- у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения назначение антагонистов витамина К (АВК) или сниженных дозировок НОАК более предпочтительно по сравнению со стандартными;

ТАБЛИЦА 2. Коррекция факторов риска у лиц с фибрилляцией предсердий (адаптировано из [23])
TABLE 2. Correction of risk factors in patients with atrial fibrillation (adapted from [23])

ФАКТОР РИСКА	ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
Артериальная гипертензия	АД < 140/90 мм рт. ст. АД < 130/80 мм рт. ст.	Обсудить использование ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов
Ожирение	ИМТ 20–25 кг/м ² ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² , потеря веса на 5–10% от изначального при ИМТ > 25 кг/м ²	Целенаправленное постепенное снижение веса с исключением его колебаний
Диабет	HbA1c < 7,0%	Использование метформина как препарата первой линии
Низкая физическая активность	Физическая активность средней интенсивности 150–200 мин/нед., аэробная нагрузка 90–150 мин/нед.	
Обструктивное апноэ сна		Скрининг на обструктивное апноэ сна, особенно у пациентов высокого риска с артериальной гипертензией и ожирением; использование аппаратов с положительным давлением потока
Злоупотребление алкоголем	Не более двух рюмок в день для мужчин (20 г/сут в пересчете на этанол) и не более одной рюмки – для женщин (10 г/сут в пересчете на этанол)	
Курение	Полное прекращение, включая электронные сигареты	
Дислипидемии	ЛПНП менее 1,8 ммоль/л либо снижение на 50% от исходных значений	Использование статинов

- рекомендацию об отказе злоупотребления алкоголем и соответствующее лечение необходимо рассматривать для всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию;
- генетическое тестирование перед началом терапии ОАК не рекомендуют;
- возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения должно обсуждаться группой специалистов по лечению ФП у всех пригодных пациентов с учетом различных антикоагулянтов и вмешательств для профилактики инсульта, с обсуждением факторов, вызвавших кровотечение и повышающих риск инсульта;
- у пациентов с ФП и эпизодами тяжелых кровотечений рекомендуют прерывать антикоагулянтную терапию до устранения причины кровотечения.

Одним из наиболее безопасных ОАК, используемых при ФП, является апиксабан.

В исследовании ARISTOTLE апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут снижал развитие инсульта или системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином, в сочетании с уменьшением риска развития больших кровотечений на 31% и снижением смертности от всех причин на 11% ($p < 0,05$). Частота развития внутричерепного кровоизлияния была ниже при приеме апиксабана, частота гастроудоденальных кровотечений не отличалась между группами.

Апиксабан интересен еще и тем, что сравнивался с аспирином у пациентов с ФП. Получены данные о существенном снижении риска инсульта или системных эмболий на 55% в группе исследуемого препарата при небольшой частоте

внутричерепных кровоизлияний и больших кровотечений [24–27].


В большинстве случаев апиксабан используется в стандартной дозе, однако в ряде клинических ситуаций необходимо ее снижение до 2,5 мг 2 р/сут: возраст более 80 лет; масса тела менее 60 кг; креатинин крови более 133 мкмоль/л. Это связано с безопасностью и снижением риска кровотечений у данных групп пациентов [6].

Особое внимание следует обращать на пожилых пациентов. Если у них имеются неконтролируемые падения и низкая приверженность терапии, целесообразность назначения ОАК должна быть обсуждена совместно с медицинскими работниками и родственниками пациента.

В качестве примера приводим свое клиническое наблюдение. Женщина, 79 лет, в течение 8 лет имеет персистирующую ФП, ассоциированную с артериальной гипертензией. При обследовании данных за наличие ишемической болезни сердца и повышение креатинина не получено. Назначен апиксабан 5 мг 2 р/сут. Через 6 мес., зимой, пациентка упала и была доставлена в приемный покой больницы с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и ушибами мягких тканей лица. Объем кровопотери не превысил 100 мл, по данным магнитно-резонансной томографии внутричерепное кровоизлияние отсутствовало. С учетом наличия ЧМТ ей был временно отменен апиксабан. На 3-и сут, учитывая отсутствие данных за внутричерепное кровоизлияние и активное кровотечение, пациентке вновь назначили апиксабан в дозе

2,5 мг 2 раза (учитывая возраст). В течение 3 лет наблюдения за ней осложнений терапии в виде кровотечений не было.

Данный клинический пример ставит перед клиницистом еще один вопрос: возможно ли рутинное назначение ОАК у пациентов с церебральными микрокровоизлияниями и ФП? В ретроспективное исследование М.К. Badi et al. было включено 308 таких пациентов [28]. Медиана наблюдения составила 9,93 (2,83–19,17) мес. Конечными точками были смерть от всех причин и любые инсульты. Пациенты находились на терапии варфарином (41,6%), прямыми пероральными антикоагулянтами (28,6%) либо не получали никаких ОАК (29,9%). Был сделан вывод о том, что постоянный прием прямых пероральных антикоагулянтов значительно снижал риск смерти от всех причин по сравнению с таковым в других группах пациентов (скорректированное отношение шансов 0,44, 95% доверительный интервал 0,23–0,83, $p = 0,012$) [28].

Таким образом, антикоагулянтная терапия является неотъемлемой частью терапии ФП и основывается на профиле риска пациента. Следует активно использовать стратегии минимизации риска осложнений на фоне терапии ОАК. Наиболее безопасными ОАК являются прямые пероральные антикоагулянты, в частности апиксабан. Однако их использование также должно мониторироваться на каждом визите пациента к врачу, где должна проводиться не только оценка комплаентности, но и регулярная переоценка риска. 

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сафарова Г.Л. Россия в стареющем мире. Материалы Междунар. науч. конгр. «Глобалистика-2009: пути выхода из глобального кризиса и модели нового мироустройства». Под общ. ред. И.И. Абылгазиева, И.В. Ильина. М.: МАКС Пресс, 2009;2:198-201.

[Safarova G.L. Russia in an aging world. Materials of the International Scientific Congress. «Globalistika-2009: ways out of the global crisis and models of the new world order. Under the editorship of I.I. Abylgaziev, I.V. Ilyin. M.: MAKS Press, 2009;2:198-201.] (In Russ.)

2. Santos-Lozano A., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. et al. Where are supercentenarians located? A worldwide demographic study. *Rejuvenation Res.* 2015;18:14-19.
3. Global status report on non communicable diseases 2014. WHO. Geneva, 2015. 282 p. ISBN 978-92-4-156485-4.
4. Kannel W.B., Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.* 2008;92 (1):17-40.
5. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с. ISBN 978-5-9704-1110-0. [Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular diseases: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2009. 216 p.] (In Russ.) ISBN 978-5-9704-1110-0.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-Ch., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016 October 7;37 (38):2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
7. Schnabel R.B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015 Jul;386 (9989):154-162.
8. Griffiths H.R., Lip G.Y. Biomarkers and Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014 Oct 7;130:1837-1839.
9. Saver J.L. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2065-2074.
10. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German stroke data bank. *Stroke.* 2001;32:2559-2566.
11. Dalen J.E. Prevention of embolic strokes. The role of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2012;141:294-299.
12. Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:93-100.
13. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2156-2161.
14. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:183-187.
15. Sposato L.A., Cipriano L.E., Saposnik G. et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:377-387.
16. Seet R.C. S., Friedman P.A., Rabinstein A.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation.* 2011;124:477-486.
17. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-129.
18. Boriani G., Glotzer T.V., Santini M. et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (stroke prevention on strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J.* 2014;35:508-516.
19. Airaksinen K.E. J., Gronberg T., Nuotio L. et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish Cardioversion) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1187-1192.
20. Hansen M.L., Jepsen R.M. H. G., Olesen J.B. et al. Thromboembolic risk in 16,274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace.* 2015;17:18-23.
21. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139.
22. Guillaume Turc G., Calvet D., Guerin P. et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e008356. doi: 10.1161/JAHA.117.008356.
23. Brandes A., Smit M.D., Nguyen B.O. et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2018;7 (2):118-27. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2>.
24. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gernaldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J.,

- Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
25. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y., Kim J.H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A.L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S., AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
 26. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Wojdyla D.M., Huber K., Jansky P., Steg P.G., Hanna M., Thomas L., Wallentin L., Granger C.B. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2141-2147.
 27. Flaker G.C., Eikelboom J.W., Shestakovska O., Connolly S.J., Kaatz S., Budaj A., Husted S., Yusuf S., Lip G.Y., Hart R.G. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke.* 2012;43:3291-3297.
 28. Badi M.K., Vilanilam G.K., Gupta V. Pharmacotherapy for Patients With Atrial Fibrillation and Cerebral Microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 May 15. pii: S1052-3057 (19) 30196-X. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.04.027.

Поступила / Received 21.05.2019